

XII Reunión Científica del Club de Nefropatología

Caso 4

MIELOMA MÚLTIPLE Ig A.

M.A. Fenollosa, Y. Aznar, J.M. Escobedo, A. García*, A.M. Oltra,
M. Fernández, A. Pérez.

Servicio de Nefrología Hospital General Universitario de Valencia. * Servicio
de Anatomía Patológica Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Caso clínico:

Mujer de 54 años remitida a Consultas Externas de Nefrología por proteinuria (2,7 gr /24 hrs), conocida desde hacía tres meses al realizarle controles analíticos, por anorexia y pérdida de peso (10 kg); no presentó edema, ni alteraciones digestivas. No sintomatología que hiciera sospechar enfermedad sistémica.

Antecedentes personales:

No alergias medicamentosas conocidas. Dos gestaciones a término que cursaron sin hipertensión arterial, ni proteinuria. Menopausia a los 51 años. Hiperlipidemia tratada con Estatinas. Artralgias ocasionales. Depresión.

Antecedentes familiares:

Hermana con leucemia. No otros antecedentes de interés clínico.

Exploración física:

Buen estado general. Apirética. No bocio ni adenopatías. No edema. Auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad. Abdomen: no doloroso a la palpación, no visceromegalias. Tensión Arterial 153/86 mm Hg. Fc: 92 lpm. Pulsos pedios palpables y simétricos. Neurológico básico: sin signos de focalidad neurológica.

Analítica:

SANGRE: Hemograma sin alteraciones significativas; perfil enzimático hepático, glucosa, ionograma: resultados normales; Urea: 34 mg/dl, Creatinina 0.93 mg/dl, Úrico: 4.9 mg/dl, Ca: 9.1 mg/dl, P: 4.3 mg/dl, CT 345 mg/dl, TG: 332 mg/dl, HDL 50 mg/dl, LDL 229 mg/dl. Proteínas totales 7.1 g/dl. Proteinograma, Inmunoelectroforesis, C3, C4, F.B, PCR, ASLO, F.Reumatoide: normales. ANA, ENAS, ANCA, HBsAg, antiHbC, antiHVC y anti HIV 1+2 y Serología luética: Negativos. CEA, CA 19.9, CA 125, CA 15.3 y AFP: Negativos. Hormonas Tiroideas: cifras dentro de la normalidad.

ORINA: Proteinuria 5.42 gr/día. Proteinograma: Albúmina: 39, alfa1: 13.8, alfa2: 9.4, beta: 14, gamma: 23.8 (%). IgG 404, IgA 1100 e IgM 51. Sedimento: 10-12 L/C y 4-6 H/C. Abundantes cilindros hialinos. Urinocultivo: negativo.

Ecografía Renal y Vesical: imágenes normales, sin hallazgos patológicos.

T.A.C Torácico y Abdominal: normales.

Colonoscopia: dentro de la normalidad.

Evolución:

Una vez descartada la presencia de neoplasias y ante el deterioro de la función renal, se

practica biopsia renal. El informe anatómo-patológico preliminar sugiere el diagnóstico de glomerulonefritis Fibrilar, Rojo Congo negativo pero en el estudio definitivo se identifican las fibrillas en el mesangio como material amiloide, que junto a la tenue birrefringencia verde con la luz polarizada y la repetición de la tinción de Rojo Congo, confirman el diagnóstico de Amiloidosis.

Se consulta con Servicio de Hematología para tratamiento Amiloidosis y se practica aspirado de médula ósea, siendo diagnosticada de Mieloma múltiple IgA.

Seguidamente se inicia tratamiento quimioterápico tipo VAD (Vincristina, Adriamicina y Dexametasona). Tras el tercer ciclo se evidencia mejoría de la función renal (urea 206, creatinina 3,86 mg/dl), planteándose incluso la posibilidad de autotransplante, pero posteriormente se desestima dada la progresión de la Insuficiencia renal (urea 166, creatinina 6,18 mg/dl), con marcada proteinuria (6,6 g/día).

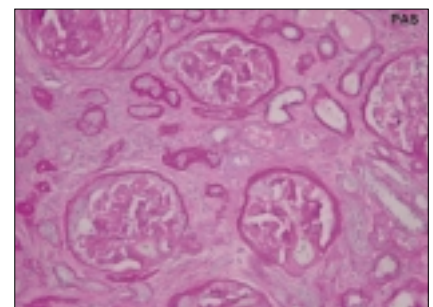
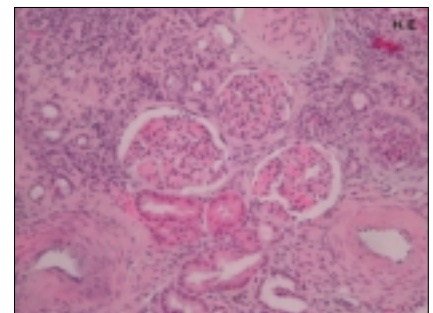
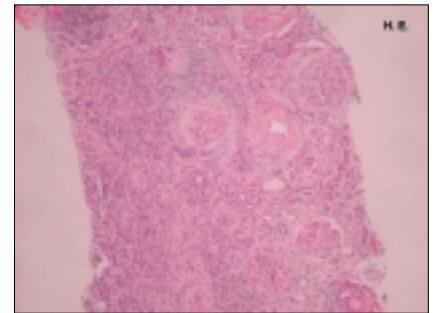
En la actualidad iniciará nuevo tratamiento quimioterápico y está pendiente de realización fístula arteriovenosa.

Estudio anatomopatológico:

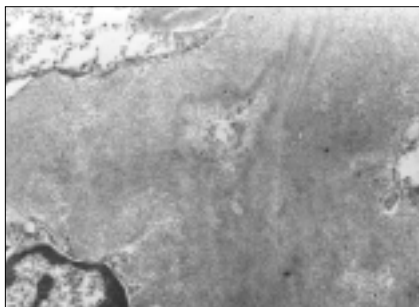
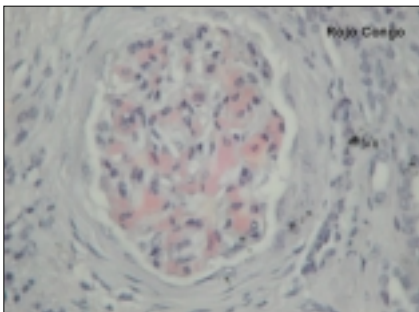
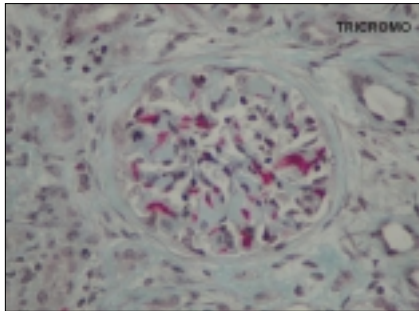
Biopsia renal: el cilindro presenta 65 glomérulos, 31 de los cuales están esclerosados de forma completa. Los 34 glomérulos restantes presentan lesión difusa y global, aunque no todos con la misma intensidad. Son ovillos hiper celulares con expansión de la matriz mesangial y engrosamiento de la membrana basal de los capilares. En 6 ovillos existe proliferación extracapilar con formación de semilunas concéntricas. Las arteriolas renales tienen las paredes engrosadas, algunas de ellas además muestran hiperplasia fibrosa intimal con reducción severa de la luz. El intersticio es denso y fibroso, con infiltrado inflamatorio moderado, túbulos con paredes engrosadas y arrosariadas de forma extensa. Se observan depósitos Rojo Congo positivos a nivel del mesangio. El estudio ultraestructural identifica fibrillas de material amiloide a nivel de mesangio y paredes de arteriolas y túbulos.

Diagnóstico:

Mieloma múltiple IgA estadio IB con amiloidosis secundaria.



XII Reunión Científica del Club de Nefropatología



Comentarios:

La forma de amiloidosis sistémica que se observa con mayor frecuencia en la práctica clínica es la AL (amiloidosis idiopática primaria o asociada a mieloma múltiple), que se debe a la formación de fibrillas por cadenas ligeras en la amiloidosis primaria y en algunos casos de mieloma múltiple. Menos del 20% de los pacientes con amiloidosis AL padece mieloma. El resto presenta otras gammapatías monoclonales, enfermedad por depósito de cadenas ligeras o incluso agammaglobulinemia (con producción de cadenas ligeras pero no de inmunoglobulinas completas). Aproximadamente, el 15 a 20% de los pacientes con mieloma sufre amiloidosis AL. Estos pacientes presentan una población monoclonal de células plasmáticas en la médula ósea que produce de manera constante pequeños fragmentos de cadenas ligeras lambda o kappa, o bien inmunoglobulinas, que son procesados (fragmentados) de manera anómala por las enzimas de los macrófagos, originando las cadenas ligeras parcialmente degradadas responsables de la amiloidosis AL.

La biopsia renal con inmunohistoquímica y ultraestructura, resulta útil para distinguir la amiloidosis AL primaria de la secundaria y de otros tipos de lesiones glomerulares que también pueden tener depósitos fibrilares de distinto tamaño que los que sufren amiloidosis y no presentan sus típicas características de tinción como la glomerulonefritis fibrilar o la inmunotactoide o por fibronectina.

El pronóstico de los enfermos afectados por Amiloidosis AL es malo y en algunas series la media de supervivencia ha sido inferior a los dos años. La progresión a nefropatía terminal se puede predecir a partir del nivel de creatinina basal en el momento del diagnóstico y por el grado de proteinuria. El tiempo medio que transcurre entre el diagnóstico y la necesidad de diálisis es de 14 meses. Entre los factores que se asocian a una menor supervivencia destacan la afectación cardíaca, la existencia de proteinuria ? frente a ?, la disfunción renal con aumento de la creatinina sérica y la fibrosis intersticial en la biopsia renal. La principal causa de muerte en estos casos es la enfermedad cardíaca con insuficiencia y arritmia, seguida de la afectación renal.

Bibliografía:

1. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82: 1501.
2. Lachmann HJ, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786.
3. Khurana R, Uversky VN, Nielsen L, Fink AL. Is Congo red an amyloid-specific dye. *J Biol Chem* 2001; 276: 22715.
4. Anesi E, Palladini G, Perfetti V, et al. Therapeutic advances demand accurate typing of amyloid deposits. *Am J Med* 2001; 111: 243.
5. Pauksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S. Monoclonal gammopathy: Significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:87.
6. Sezer O, Eucker J, Jakob C, Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 417.
7. Brenner BM, et al. "The Kidney": ed. Elsevier. Vol 1; pp. 1418-1421 ISBN 0-7216-0164-2; 2004.
8. Falk R, Skinner M: The systemic amyloidosis: An overview. *Adv Intern Med* 45:107-131, 2000.